

からフェンタニルの鎮痛効果を評価するとともに、手術後の鎮痛薬としての（患者自己静脈内投与による）術後 24 時間のフェンタニル必要量を評価し、それらと  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子(OPMR1)多型との関連性を検討した。

研究(3)：マウスにおいて、大量のモルヒネ (10 mg/kg) の連日皮下投与によりモルヒネの鎮痛効果は 5～6 日で完全に消失する（耐性が発生する）。これに本邦において頻用されている鎮痛性漢方薬の性修治ブシ (PAT) の非鎮痛量 (0.3 g/kg：経口投与) を連日併用することにより、耐性を予防あるいは治療できるか検討し、その機序に関する検討も行った。またブシと同様  $\kappa$  オピオイド受容体刺激作用を有するペンタゾシン併用の効果も検討した。

それとは別にウサギの手術痛モデルを使用して長短時間作用性のレミフェンタニルの持続投与中の急性耐性発生の有無を検討した。

### C. 研究結果

研究(1)：2施設併せて 149 症例のデータが集積された。その中で、データ不備(n=7)、腹壁手術(n=3)と腹腔鏡下胃切除術(n=7)（これらは術後痛が極めて弱い）、臍頭・十二指腸切除(n=3)（術後痛が極めて強い）を除外した疼痛中等度の開腹術症例 129 例を対象として検討を加えた。この結果、 $\mu$  オピオイド受容体遺伝子(OPMR1)多型のうち A118G が開腹術中・後の鎮痛薬必要総量に影響する（鎮痛薬必要量は GG>AG=AA の順に多い）可能性が示された。

研究(2)：108 症例（年齢 17～47 歳、男/女=40/68 症例）のデータが集積された。全例のデータを解析した結果、OPMR1 多型のうち、第 1 に A118G が、次いで IVS2+691C/G がフェンタニルの手指氷水浸漬試験による鎮痛効果に影響する（フェンタニルの鎮痛効果は前者では AA>AG=GG、後者では GG>GC>CC の順に高

い）可能性が示された。また A118G が術後痛に対するフェンタニル必要量にも影響する（術後 24 時間内のフェンタニル必要量は GG>AG>AA の順に多い）可能性が示唆された。

研究(3)：マウスにおいて PAT がモルヒネの耐性発生を予防し、かつ一旦発生したモルヒネの耐性発生を回復させた。成分解析ではモルヒネ耐性予防効果が主にメサコニチンに由来することが示された。また PAT のモルヒネ耐性予防効果は  $\kappa$ -オピオイド受容体 (KOR) 拮抗薬でブロックされたことから KOR 受容体を介した効果であることが示された。

結果は未発表であるがペンタゾシンによっても同様のモルヒネの耐性予防が認められた。

さらに、別の研究でラット手術痛モデルで長時間作用性麻薬のレミフェンタニルが持続投与 2 時間ほどで急性耐性が発生することが確認された。

### D. 考察

研究(1)(2)：ヒトにおいてヒト  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子(OPMR1)多型のうち A118G の多型が麻薬の鎮痛効果に影響を与える可能性が示された。この結果は臨床上極めて重要な意味を有すると思われ、現在結果発表のための論文執筆を鋭意執筆中である。

研究(3)：PAT がモルヒネ耐性発生を予防・回復させるのに有効であることが示された。その効果は KOR を介したものであった。現在、選択的 KOR 作動薬はヒトにおいて使用した場合精神作用が強く実用に適さない。この点、PAT は KOR 作動薬としての特性を有しながら、ヒトにおいて副作用なく広く使用されており、臨床応用する価値が高いと考えられた。ペンタゾシンにおいても同様に有用な効果が見出され、近日中に発表予定である。

一方レミフェンタニルは平成 19 年 1 月に正式に薬価収載された超短時間作用性の麻薬であ

る。動物実験においてその持続投与開始後極めて早期に耐性が発生することが示された。これはレミフェンタニルの臨床的有用性を限定する要因にもなりかねない。上記の実験結果も踏まえて、今後その急性耐性発生予防法に関する検討も行う予定である。

## E. 結論

研究(1)(2)においてヒト  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子多型のうち A118G が麻薬鎮痛効果に最も影響する可能性が示された。それよりは影響が小さいが IVS2+691C/G の多型も麻薬鎮痛効果影響する可能性が示された。研究(3)において修治ブシやペンタゾシンがモルヒネ耐性を抑制することが示された。一方本邦においても本年度発売されたレミフェンタニルで急性耐性が生じることも示され、その発生予防法の検討が急務と考えられた。以上の研究結果は麻薬使用上の2つの大きな問題—鎮痛効果の大きな個人差と耐性発生—の解決に大いに役立つ可能性があり、今後も引き続き検討を行う必要性が大きいと考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 水野樹, 浅原美保, 折井亮, 矢島直, 林田眞和, 有田英子, 花岡一雄. 東京大学医学部附属病院におけるドラッグチャレンジテストの説明文書と同意文書—方法と偶発症について. *日本ペインクリニック学会誌* 13(1): 13-17, 2006.
2. 鎮西美栄子, 林田眞和, 花岡一雄. 心拍変動で評価したプロポフォール麻酔からの回復過程とそのリバースによる修飾. *日本臨床生理学会雑誌* 36(2):109-116, 2006.
3. 林田眞和, 今村佐知子, 花岡一雄. 術後痛の成因と生体に及ぼす影響. *Anesthesia 21 Century* 8:1368-1373, 2006.
4. 花岡一雄, 山本華甫里, 長瀬真幸, 有田英

子, 林田眞和. 痛みの診断—ドラッグチャレンジテスト. *日本医師会雑誌* 135: 86-87, 2006.

5. 林田眞和, 今村佐知子. 手術後の痛み対策. *科学* 76(7): 716-720, 2006.
6. 林田眞和, 今村佐知子, 池田和隆, 花岡一雄. 術後痛対処における現況と展望. *日本医師会雑誌* 135(4): 803-805, 2006.
7. 林田眞和, 今村佐知子. ディスポーザブル持続注入ポンプ. *麻酔* 55(9): 1118-1127, 2006.
8. 林田眞和, 藤本弘幸, 花岡一雄. 術後痛の成因. 花岡一雄編, 術後痛 改訂第2版. 克誠堂出版. 東京, pp 2-18, 2006.
9. 池田和隆, 林田眞和, 西澤大輔, 曾良一郎. GIRK 遺伝子解析による薬物感受性の評価方法 [出願] 特許庁, 特願 2006-235352 [2006/08/31].
10. 水野樹, 林田眞和. エピドロスコピーによる腰痛治療. 総合臨床 印刷中, 2007.
11. 林田眞和, 福永敦翁, 福田謙一, 有田英子, 花岡一雄. レミフェンタニル使用上の注意点. *Anesthesia 21 Century* 9: 印刷中, 2007.
12. 林田眞和, 福永敦翁, 福田謙一, 有田英子, 花岡一雄. アデノシンと痛み. *Anesthesia 21 Century* 9: 印刷中, 2007.
13. Xu H, Arita H, Hayashida M, Zhang L, Sekiyama H, Hanaoka K. Pain-relieving effects of processed Aconiti tuber in CCI-neuropathic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 103(3):392-397, 2006.
14. Shu H, Arita H, Hayashida M, Sekiyama H, Hanaoka K. Effects of processed Aconiti tuber and its ingredient alkaloids on the development of antinociceptive tolerance to morphine. *Journal of Ethnopharmacology*. 103(3): 398-405, 2006.
15. Shu H, Arita H, Hayashida M, Chiba S, Sekiyama H, Hanaoka K. Inhibition of

- morphine tolerance by processed Aconiti tuber is mediated through activation of kappa opioid receptors. **Journal of Ethnopharmacology**. 106(2):263-71, 2006.
16. Li C, Sekiyama H, Hayashida M, Sumida T, Arita H, Hanaoka K. Effect of repeated topical application of clonidine cream in a rat model of postoperative pain. **PAIN RESEARCH** 21(1): 25-32, 2006.
  17. Hayashida M, Fukunaga A, Fukuda K, Sakurai S, Mamiya H, Ichinohe T, Kaneko Y, Hanaoka K. The characteristics of intravenous adenosine-induced antinociception in a rabbit model of acute nociceptive pain: a comparative study with remifentanyl. **Anesthesia and Analgesia** 103(4): 1004-1010, 2006.
  18. Ohshima N, Chinzei M, Mizuno K, Hayashida M, Kitamura T, Shibuya H, Hanaoka K. Transient decreases in Bispectral Index without associated changes in the level of consciousness during photic stimulation in an epileptic patient. **British Journal of Anaesthesia** 98(1): 100-4, 2007.
  19. Hayashida M, Sekiyama H, Orii R, Chinzei M, Ogawa M, Arita H, Hanaoka K, Takamoto S. Effects of deep hypothermic circulatory arrest with retrograde cerebral perfusion on EEG bispectral index and suppression ratio. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia** 21(1):61-7, 2007.
  20. Fukuda K, Hayashida M, Fukunaga A, Kasahara M, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y. Pain-relieving effects of intravenous ATP in chronic intractable orofacial Pain: an open-label study. **Journal of Anesthesia** 21(1): 24-30, 2007.
  21. Mizuno J, Gauss T, Suzuki M, Hayashida M, Arita H, Hanaoka K. Encephalopathy and rhabdomyolysis induced by iotrolan during epiduroscopy. **Canadian Journal of Anesthesia** 54(1): 49-53, 2007.
  22. Shu H, Hayashida M, Chiba S, Sekiyama H, Kitamura T, Hanaoka K, Yamada Y, Arita H. Inhibitory effect of processed Aconiti tuber on the development of antinociceptive tolerance to morphine: evaluation with a thermal assay. **Journal of Ethnopharmacology**, in press.
  23. Li C, Sekiyama H, Hayashida M, Takeda K, Sumida T, Sawamura S, Yamada Y, Arita H, Hanaoka K. Effects of Topical application of clonidine cream on pain behaviors and spinal Fos protein expression in rat models of neuropathic pain, postoperative pain, and inflammatory pain. **Anesthesiology**, in press.
2. 学会発表：省略

## 癌性疼痛治療個人差の遺伝子メカニズムに関する研究

分担研究者：曾良 一郎 1, 4)（東北大学大学院医学系研究科 精神・神経生物学）  
研究協力者：小松 浩 1), 村上 敏文 2), 高橋 秀徳 2), 阿部 裕美 1), 井手 聡一郎 3, 4), 下山 直人 2), 池田 和隆 4)  
東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学 1), 国立がんセンター中央病院麻酔緩和ケア科 2), 広島国際大学薬学部神経薬理学研究室 3), 東京都精神医学総合研究所分子精神医学 4)

### [研究要旨]

がん疼痛を含む末梢神経障害疼痛の緩和は患者の QOL の改善に有用である。モルヒネを代表とするオピオイド類は強力な鎮痛効果をもち、がん疼痛患者の第一選択薬である。一方で嘔気・便秘・依存・耐性等の副作用が治療の大きな妨げとなっている。オピオイドの鎮痛効果や副作用には個人差が存在し、様々な遺伝子多型が関係していると考えられる。昨年引き続き、我々はがん疼痛患者のオピオイド標的受容体である  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子に加えて、今回新たに  $\delta$  オピオイド受容体・ $\kappa$  オピオイド受容体の解析も行い、各 SNP のジェノタイプとオピオイド鎮痛効果・副作用との関連について検討した。がん疼痛患者に対して嘔気等の副作用および痛みと改善率に対する主観的評価をおこない、 $\mu$  オピオイド受容体遺伝子の SNP(A118G, IVS2+691, IVS3+5953, IVS3+6151) を制限酵素断片長多型法 (RFLP) にて、 $\delta$  オピオイド受容体遺伝子の SNP(IVS+18, Exon3+344) ・ $\kappa$  オピオイド受容体遺伝子の SNP(Exon1+411) は TaqMan assay にてタイピングを行った。各臨床評価項目と各 SNP とに有意な関連があるかどうかを統計学的に解析を行ったところ、いくつかの臨床症状評価項目と SNP とに有意な関連をみとめた。症例数がまだ限られているが、解析対象 SNP がオピオイドの鎮痛効果や副作用の個人差に関連している可能性が示唆された。

### A. 研究目的

がん疼痛の緩和は患者の QOL の改善に重要である。モルヒネを代表とするオピオイド類は強力な鎮痛効果をもち、がん疼痛の第一選択薬である<sup>1,2)</sup>。しかし一方で嘔気、

便秘、依存、耐性等の副作用が効果的な疼痛治療の妨げとなり、临床上大きな問題となっている。オピオイド類の鎮痛効果、副作用には個人差が存在し、様々な遺伝子多型が関連している可能性が考えられる<sup>1,2,5)</sup>。

これら様々な遺伝子多型との関連を明らかにすることで、個々の患者に即したテーラーメイド医療の実現に結びつくと考えられる。

本年度は特になん疼痛患者のオピオイド  $\mu^{3,4}$ ・ $\delta^6$ ・ $\kappa$  受容体遺伝子の SNP とオピオイド鎮痛効果、副作用との関連について検討した。

## B. 研究方法

国立がんセンターをはじめとした各医療機関より協力を得て、がん疼痛患者より血液 DNA サンプルを収集し、同時に鎮痛効果や副作用の臨床評価を行った。収集した血液 DNA サンプルよりオピオイド  $\mu$  受容体<sup>3,4)</sup>・ $\delta$  受容体<sup>6)</sup>・ $\kappa$  受容体遺伝子多型のタイピングを行った。SNP の解析に関しては、オピオイド  $\mu$  受容体遺伝子多型においては制限酵素断片長多型法(RFLP)と、それ以外の遺伝子多型に関しては TaqMan assay にて行った。解析対象 SNP はオピオイド  $\mu$  受容体遺伝子は井手らの多型解析結果(table2)を、オピオイド  $\delta$ ・ $\kappa$  受容体遺伝子(table3-4)に関しては小林らの多型解析結果をを参考に、連鎖不平衡ブロック情報を基に各連鎖不平衡ブロック上から代表的な SNP を選択し、解析することとした。臨床症状評価法に関しては主観的評価尺度を使用した。統計解析方法は SPSS を用い、各 SNP の遺伝子多型が 3 通り存在する場合は、各 SNP を独立変数に、14 項目の臨床評価項目(table1)をそれぞれ従属変数とし、各 SNP と臨床評価項目との関連を ANOVA で解析し、その後の post-hoc は scheffe の方法を用いた。ジェノタイプが 2 通りしか存在しない場合は、t 検定にて統計解析を行った。いずれも P

<0.05 を統計学的有意とした。

## C. 研究結果

44 名のオピオイド投与中のがん疼痛患者より採取された血液 DNA サンプルを使って、オピオイド  $\mu$  受容体遺伝子の 4 箇所の SNP(A118G、IVS2+691、IVS3+5953、IVS+6151)、 $\delta$  オピオイド受容体遺伝子の 2 箇所の SNP(IVS1+18、Exon3+344)、 $\kappa$  オピオイド受容体遺伝子の 1 箇所の SNP(Exon1+411) のタイピングを行い A118G・IVS2+691(オピオイド  $\mu$  受容体遺伝子)に関しては、臨床症状との関連性を ANOVA にて統計学的に解析したところ(fig1)、A118G では神経因性疼痛の強さ(P=0.006  $r^2=0.22$ )とで有意な関連をみとめた。IVS2+691 は統計学的に有意な関連はみとめられなかった。さらに各ジェノタイプ間で scheffe の方法をつかって解析を行った、A118G では G/G の患者は A/A の患者と比較して神経因性疼痛が有意に強く(P=0.007)、残りの SNP に関しては t 検定にて各ジェノタイプ間で比較を行った。オピオイド  $\mu$  受容体遺伝子では、IVS3+5953 では G/G の患者で A/G の患者に比較して眠気が有意に強く(P=0.042)、IVS3+6151 では G/G の患者で A/G の患者に比較して神経因性疼痛が有意に強かった(P=0.018)。オピオイド  $\delta$  受容体遺伝子に関しては Exon3+344 では有意な差はなかったが、IVS1+18 では G/C の患者で G/G の患者に比較して物忘れが有意に強かった(P<0.001)。オピオイド  $\kappa$  受容体遺伝子に関しては、Exon1+411 で C/A の患者は C/C の患者に比較して神経因性疼痛が有意に強かった(P=0.023)(fig1-3)。

#### D. 考察

今回の解析結果で、一部の解析対象 SNP と副作用および痛みに関する臨床評価項目とに有意な関連をみとめた。痛みに関しては、オピオイド  $\mu$  受容体遺伝子の A118G と IVS3+6151 およびオピオイド  $\kappa$  受容体遺伝子の Exon1+411 で神経因性疼痛と有意な関連がみられた。これらの多型がオピオイドの鎮痛効果の個人差に関与している可能性が示唆された。

一方で副作用に関してはオピオイド  $\mu$  受容体遺伝子の IVS3+5953 で眠気と有意な関連がみられ、 $\delta$  オピオイド受容体遺伝子に関してはもの忘れと有意な関連がみられた。これらの多型がオピオイドの副作用の個人差に関与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

今回の研究で、オピオイド受容体遺伝子多型がオピオイドの鎮痛・副作用の個人差に関連している可能性が示唆された。

#### 【参考文献】

- 1) 池田和隆, 大谷保和, 西澤大輔, 井手聡一郎, 曾良一郎. モルヒネ感受性の遺伝子解析. 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩と遺伝子治療の展望—, 日本臨床 63 増刊号 12 ; 463-466 (2005)
- 2) 井手聡一郎, 南雅文, 佐藤公道, 曾良一郎, 池田和隆. 報酬効果と鎮痛効果の異なる作用機序. 日本薬理学雑誌 125; 11-15 (2005)
- 3) Ide S, Kobayashi H, Tanaka K et al :Gene polymorphisms of the Mu Opioid Receptor in Methamphetamine Abusers. ANNALS of the New York Academy of Science 1025:316-324

(2004)

- 4) Ide S, Kobayashi H, Ujike H et al :Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of  $\mu$ -opioid receptor gene polymorphisms. The pharmacogenomics Journal (2006) in press
- 5) 小林秀昭, 曾良一郎.  $\mu$  オピオイド受容体 (OPRM1) 遺伝子多型. 分子精神医学 5(3); 64-74 (2005)
- 6) Kobayashi H, Hata H, Ujike H et al : Association analysis of delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. (2006)

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Doi N, Itokawa M, Hoshi Y, Arai M, Furukawa A, Ujike H, Sora I, Yoshikawa T.: A resistance gene in disguise for schizophrenia?. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 144B:165-173. 2007.
2. Harburg GC, Hall FS, Harrist AV, Sora I, Uhl GR and Eisch AJ. Knockout of the mu opioid receptor enhances the survival of adult-generated hippocampal granule cell neurons. Neuroscience. 144(1):77-87, 2007.
3. Okuyama K, Ohwada K, Sakurada S, Sato N, Sora I, Tamura G, Takayanagi M, Ohno I. The distinctive effects of acute and chronic psychological stress on airway inflammation in a murine model of allergic asthma. Allergy International.

- 56(1):29-35, 2007.
4. Kobayashi H, Ujike H, Hasegawa J, Yamamoto M, Kanzaki A, Sora I. Identification of a risk haplotype of the a-synuclein gene in sporadic Parkinson's disease. **Mov Disord.** 21(12):2157-64, 2006.
  5. Wu HE, Sun HS, Terashvili M, Schwasinger E, Sora I, Scott Hall F, Uhl GR, Tseng LF. *dextro*- and *levo*-morphine attenuate opioid delta and kappa receptor agonist produced analgesia in mu-opioid receptor knockout mice. **Eur J Pharmacol.** 531(1-3):103-107, 2006.
  6. Arai M, Yamada K, Toyota T, Obata N, Haga S, Yoshida Y, Nakamura K, Minabe Y, Ujike H, Sora I, Ikeda K, Mori N, Yoshikawa T, Itokawa M. Association Between Polymorphisms in the Promoter Region of the Sialyltransferase 8B (SIAT8B) Gene and Schizophrenia. **Biol Psychiatry** 59:652-659, 2006.
  7. Yamada H, Shimoyama N, Sora I, Uhl R. G, Fukuda Y, Moriya H, Shimoyama M. Morphine can produce analgesia via spinal kappa opioid receptors in the absence of mu opioid receptors. **Brain Research.** 1083:61-69, 2006.
  8. Kasai S, Han W, Ide S, Hata H, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Involvement of the 3' non-coding region of the mu opioid receptor gene in morphine-induced analgesia. **Psychiatry Clin Neurosci.** 60: S11-17, 2006.
  9. Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Genetic variant of prodynorphin gene is risk factor for methamphetamine dependence. **Neurosci Lett.** 400:158-162, 2006.
  10. Han W, Kasai S, Hata H, Takahashi T, Takamatsu Y, Yamamoto H, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Intracisternal A-Particle Element in the 3' Noncoding Region of the Mu Opioid Receptor Gene in CXBK Mice: A New Genetic Mechanism Underlying Differences in Opioid Sensitivity. **Pharmacogenetics and Genomics** 16(6):451-460, 2006.
  11. Kobayashi H, Hata H, Ujike H, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Naka M, Ide S, Ikeda K, Numachi Y, Sora I. Association analysis of delta-opioid receptor gene polymorphisms in methamphetamine dependence/psychosis. **Am J Med Genet** 141B:482-486, 2006.
  12. Han W, Hata H, Imbe H, Liu QR, Takamatsu Y, Koizumi M, Murphy NP, Senba E, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Increased body weight in mice lacking mu-opioid receptors. **Neuroreport** 17(9):941-944, 2006.
  13. Ide S, Kobayashi H, Ujike H, Ozaki N, Sekine Y, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iyo M, Iwata N, Tanaka K, Shen H, Iwahashi K, Itokawa M, Minami M, Satoh M, Ikeda K, Sora I. Linkage disequilibrium and association with methamphetamine dependence/psychosis of

- mu-opioid receptor gene polymorphisms. **Pharmacogenomics J** 6(3):179-188, 2006.
14. Kobayashi H, Ujike H, Hasegawa J, Yamamoto M, Kanzaki A, Sora I. Correlation of Tau gene polymorphism with age at onset of Parkinson's disease. **Neurosci Lett.** 405:202-206, 2006.
  15. Suzuki A, Nakamura K, Sekine Y, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N. An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder. **Psychiat Genet** 16(4):133-138, 2006.
  16. Nakamura K, Chih-Ken Chen, Sekine Y, Iwata Y, Anitha Pillai, El-Wui Loh, Takei N, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Minabe Y, Tsuchiya K, Yamada K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, David M Ball, Yoshikawa T, Shih-Ku Lin, Mori N. Association Analysis of SOD2 Variants with Methamphetamine Psychosis in Japanese and Taiwanese Populations. **Hum Genet** 120(2):243-252, 2006.
  17. Ide S, Minami M, Ishihara K, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. **Neuropsychopharmacology** 51(3):651-658, 2006.
  18. Yamamoto H, Imai K, Kamegaya E, Takamatsu Y, Irigoien M, Hagino Y, Kasai S, Shimada K, Yamamoto T, Sora I, Koga H, Ikeda K. Repeated methamphetamine administration alters expression of the NMDA receptor channel 2 subunit and kinesins in the mouse brain. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 1074:97-103, 2006.
  19. Yamashita M, Fukushima S, Shen H, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Kobayashi H, Sora I. Norepinephrine Transporter Blockade Can Normalize the Prepulse Inhibition Deficits Found in Dopamine Transporter Knockout Mice. **Neuropsychopharmacology** 31(10):2132-2139, 2006.
  20. Ujike H, Sakai A, Nakata K, Tanaka Y, Kodaka T, Okahisa Y, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Association study of the dihydropyrimidinase-related protein 2 gene and methamphetamine psychosis. **Ann. N.Y. Acad. Sci** 1074:90-96, 2006.
  21. Nomura A, Ujike H, Tanaka Y, Kishimoto M, Otani K, Morita Y, Morio A, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Association study of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and its 1A receptor gene with methamphetamine dependence. **Ann. N.Y. Acad. Sci** 1074:116-124, 2006.
  22. Morio A, Ujike H, Nomura A, Tanaka Y, Morita Y, Otani K, Kishimoto M, Harano M, Inada T, Komiyama T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. No association between CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript) gene and methamphetamine dependence. **Ann. N.Y. Acad. Sci**



- 1074:411-417, 2006.
23. Aoyama N, Takahashi N, Kitaichi K, Ishihara R, Saito S, Maeno N, Ji X, Takagi K<sup>1</sup>, Sekine Y, Iyo M, Harano M, Komiyama T, Yamada Y, Sora I, Ujike H, Iwata N, Inada T, Ozaki N. Association Between Gene Polymorphisms of *SLC22A3* and Methamphetamine Use Disorder. **Alcohol Clin Exp Res.** 30(10):1644-1649, 2006.
  24. 曾良一郎: オピオイド受容体 Opioid receptor. **H19 キーワード精神医学**. 印刷中
  25. 曾良一郎, 伊藤美紀, 沼知陽太郎: 違法ドラッグと覚せい剤の精神神経毒性と標的分子への作用機序. **医学のあゆみ** 217(13):1152-1154, 2006.
  26. 曾良一郎, 福島攝: 脳の発達障害 ADHD はどこまでわかったか? **日本薬理学雑誌** 128:8-12, 2006.
  27. 曾良一郎: 第3回 Schizophrenia 研究会講演紹介. **臨床精神薬理** 9(8):1964-1702, 2006.
  28. 岡崎祐士, 曾良一郎, 前田久雄, 融道男, 臺弘, 氏家寛, 福田正人, 松岡洋夫, 米田博, 小澤寛樹, 倉知正: 第3回 Schizophrenia 研究会講演紹介. **臨床精神薬理** 9(8):1703-1713, 2006.
  29. 曾良一郎, 有銘預世布: 前頭葉のモノアミン神経伝達による行動制御機構. **実験医学** 24(15):84-89, 2006.
  30. 曾良一郎, 朴英善: モノアミン神経伝達と「こころの病」. **Bionics** 24(11):40-45, 2006.
  31. 曾良一郎: こころの病と脳内神経伝達物質. In: こころの病・脳の病. NPO 法人脳の世紀推進会議編, 東京, 9-27, 2006.
2. 学会発表
    1. Kishimoto M, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Morio A, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The Frizzled 3 (FZD3) gene is associated with methamphetamine psychosis. XIV world congress on psychiatric genetics, Cagliari, Italy [2006/10/28-11/1].
    2. Okahisa Y, Ujike H, Tanaka Y, Otani K, Morita Y, Kishimoto M, Morio A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Hori T, Yamada M, Sekine Y, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association study between the NrCAM gene and patients with methamphetamine use disorders. XIV world congress on psychiatric genetics, Cagliari, Italy [2006/10/28-11/1].
    3. Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. PICK1 polymorphisms and association with methamphetamine psychosis. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18].
    4. Li X, Hall FS, Sora I, Lesch KP, Murphy DL, Caron MG, Uhl GR. Cocaine context-dependent sensitization in DAT, NET, and SERT knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18].

5. Centeno M, Hall FS, Sora I, Murphy DL, Lesch KP, Tecott LH, Hen R, Uhl GR. Interaction of serotonin 5-HT1A and 5-HT1B receptors with the dopamine transporter in cocaine reward. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18].
6. Yamamoto H, Hagino Y, Takamatsu Y, Kamegaya E, Imai K, Tamura K, Yamamoto T, Takeshima T, Koga H, Uhl G.R, Ikeda K, Sora I. Genetic depletion of vesicular monoamine transporter-2(VMAT2) reduces dopamine transporter activity in primary culture. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18].
7. Ito M, Numachi Y, Kobayashi H, Sora I. Toxicity and hyperthermia induced by methamphetamine in dopamine D1 or D2 receptor knock-out mice. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18].
8. Arime Y, Yamashita M, Fukushima S, Shen H-W, Hagino Y, Hall F. S, Uhl G R, Numachi Y, Kobayashi H, Ikeda K, Sora I. Norepinephrine transporter blockade reversed the prepulse inhibition deficits in dopamine transporter knockout mice. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18].
9. Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyatake R, Shirayama Y, Shimizu E, Maeda K, Suzuki Y, Mashimo Y, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Hata A, Sawa A, Iyo M. PICK1 polymorphisms and association with methamphetamine psychosis. The Society for Neuroscience (SFN) 36th Annual Meeting, Atlanta, USA [2006/10/14-18].
10. 富田博秋, 曾良一郎. 認知機能障害評価の標準化としての MATRICS. 第2回統合失調症学会, 富山 [2007/3/24-25].
11. 曾良一郎, 山本秀子, 池田和隆. 依存性薬物の分子標的としてのモノアミントランスポーター. 第80回日本薬理学会年会, 名古屋 [2007/3/14-16].
12. Ide S, Minami M, Uhl GR, Ishihara K, Satoh M, Sora I, Ikeda K.  $\mu$  オピオイド受容体遺伝子欠損を用いたブトルフェノールの抗侵害受容作用評価. 第80回日本薬理学会年会, 名古屋 [2007/3/14-16].
13. 曾良一郎, 有銘預世布, 福島攝. 精神疾患動物モデルとしての遺伝子改変マウス. シンポジウム「精神疾患の遺伝解析: マウスからヒトへ, ヒトからマウスへ」第14回日本精神・行動遺伝医学会, 筑波 [2006/11/18].
14. 奥山香織, 荒井良枝, 梶川聡子, 成瀬菜耶, 土橋和久, 田村弦, 櫻田忍, 曾良一郎, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレスによるアレルギー性気道炎症増悪における  $\mu$ -オピオイド受容体の役割. 第56回日本アレルギー学会秋期学術大会, 東京 [2006/11/2-4].
15. 氏家寛, 森田幸孝, 原野睦生, 稲田俊也, 小宮山徳太郎, 堀達, 山田光彦, 関根吉統, 岩田 仲生, 伊豫雅臣, 曾良一郎, 尾崎紀夫, 黒田重利. 覚醒剤精神病とグリシントランスポーター遺伝子における

- 相関研究 第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存フォーラム 平成 18 年度合同学術総会, 千葉 [2006/9/28-30].
16. 氏家寛, 森田幸孝, 原野睦生, 稲田俊也, 小宮山徳太郎, 堀達, 山田光彦, 関根吉統, 岩田 仲生, 伊豫雅臣, 曾良一郎, 尾崎紀夫, 黒田重利. 覚醒剤精神病とグリシントランスポーター遺伝子における相関研究 第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存フォーラム 平成 18 年度合同学術総会, 千葉 [2006/9/28-30].
17. 岡久裕子, 氏家寛, 田中有史, 大谷恭平, 森田幸孝, 岸本真希子, 森尾亜希子, 小高辰也, 原野睦生, 小宮山徳太郎, 堀達, 山田光彦, 関根吉統, 岩田仲生, 伊豫雅臣, 曾良一郎, 尾崎紀夫, 黒田重利. NrCAM 遺伝子多型と覚醒剤精神病の関連研究. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16].
18. 岸本真希子, 氏家寛, 田中有史, 大谷恭平, 森尾亜希子, 岡久裕子, 小高辰也, 原野睦生, 稲田俊也, 山田光彦, 小宮山徳太郎, 堀達, 関根吉統, 岩田仲生, 曾良一郎, 伊豫雅臣, 尾崎紀夫, 黒田重利. セロトニン 1B 受容体と覚醒剤依存症の関連解析. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16].
19. 有銘預世布, 山下元康, 福島攝, 小林秀昭, 沼知陽太郎, 富田博秋, 曾良一郎. Aripiprazole recovered deficits of prepulse inhibition in dopamine transporter knockout mice. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16].
20. Yamamoto H, Kamegaya E, Hagino Y, Takamatsu Y, Tamura K, Imai K, Yamamoto T, Koga H, Sora I, Ikeda K. Reduced dopamine transporter activity in dopamine neurons of vesicular monoamine transporter 2 knockout mice. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16].
21. 萩野洋子, 高松幸雄, 山本秀子, 岩村樹憲, 曾良一郎, 池田和隆. NMDA 及び 5-MeO-DIPT の細胞外ドーパミン及びセロトニン量に及ぼす異なる作用. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16].
22. 曾良一郎, 山本秀子, 池田和隆. 覚せい剤の標的分子としてのモノアミントランスポーター. 合同シンポジウム「薬物依存の分子機構」第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会 三学会合同大会, 名古屋 [2006/9/14-16].
23. 奥山香織, 荒井良枝, 梶川聡子, 成瀬茉耶, 櫻田忍, 田村弦, 曾良一郎, 高柳元明, 大野勲. 精神的ストレス誘発性喘息における  $\mu$ -オピオイド受容体の関与. 平成 18 年度東北薬科大学ハイテクリーサチシンポジウム(文部科学省ハイテ

ク・リーサチ・センター整備事業), 仙台  
[2006/5/26].

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

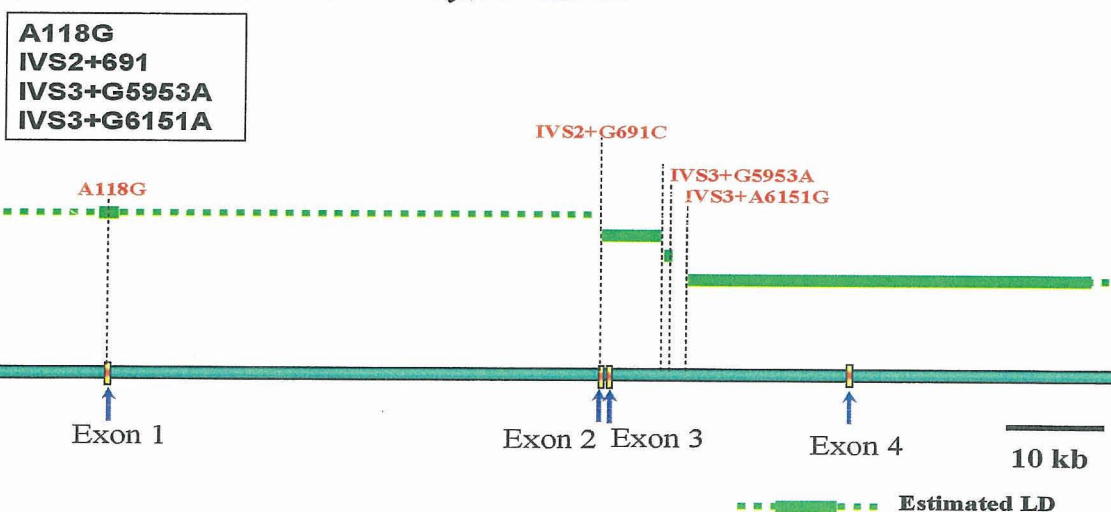
なし

## 臨床評価項目と評価方法

BPI <sub>max</sub>	評価時点から24時間以内でもっとも痛みが強かったときのbrief pain inventory score
BPI <sub>min</sub>	評価時点から24時間以内でもっとも痛みが弱かったときのbrief pain inventory score
BPI <sub>ave</sub>	評価時点から24時間以内の平均的な痛みのbrief pain inventory score
BPI <sub>now</sub>	評価時点のbrief pain inventory score
嘔気	0(まったくなかった)~10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
眠気	0(まったくなかった)~10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
食欲不振	0(まったくなかった)~10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
物忘れ	0(まったくなかった)~10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
睡眠障害	0(まったくなかった)~10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
嘔吐	0(まったくなかった)~10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
しびれ	0(まったくなかった)~10(これ以上ないほどひどい)までの11段階評価
改善度	評価時点から24時間以内の治療による痛みの改善度(増強or0~100%(11段階))
骨転移痛の強さ	0:なし 1:否定できない 2:可能性が高い 3:診断されている
神経因性疼痛の強さ	0:なし 1:痛みはあるがもっとも強い痛みでない 2:時に最も強い痛みとなる 3:最も強い痛みである

Table 1

### μオピオイド受容体遺伝子(OPRM)解析対象SNP

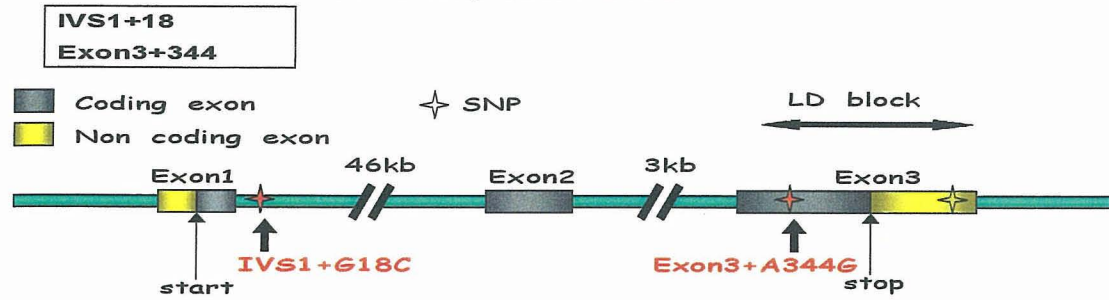


μオピオイド受容体遺伝子の連鎖不平衡ブロック  
intron3から3'UTRまで、遺伝子の後半1/3において、31kbに及ぶ、ほぼ完全な連鎖不平衡がみられ、これらは連鎖不平衡ブロックを形成しているものと考えられる。

Ide et al

Table 2

δ オピオイド受容体遺伝子 (OPRD) 解析対象SNP

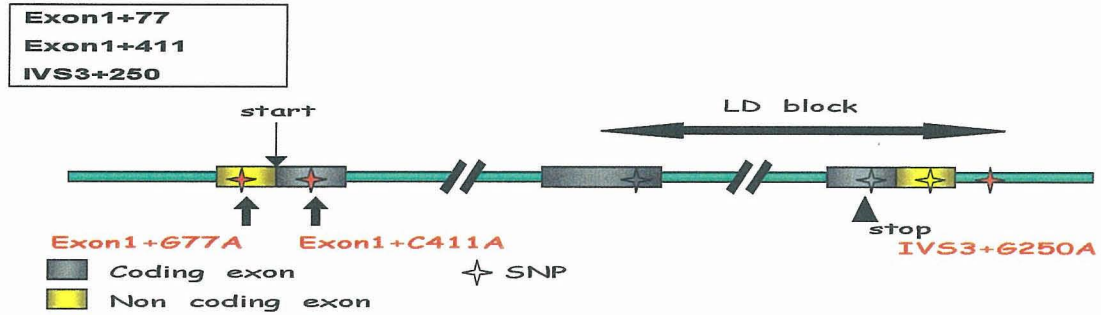


δ オピオイド受容体遺伝子上の解析領域内に3カ所のSNPが存在した。このうちExon3 + A344GとExon3+885は連鎖不平衡ブロックを形成。IVS+G18Cは新規SNPであった。

Kobayashi et al

Table 3

κ オピオイド受容体遺伝子 (OPRK) の解析対象SNP



κ オピオイド受容体遺伝子上の解析領域内に6カ所のSNPが存在した。このうちExon2+G202A~IVS3+G250Aまでは連鎖不平衡ブロックを形成。Exon1+G77Aは新規SNPであった。

Kobayashi et al

Table 4

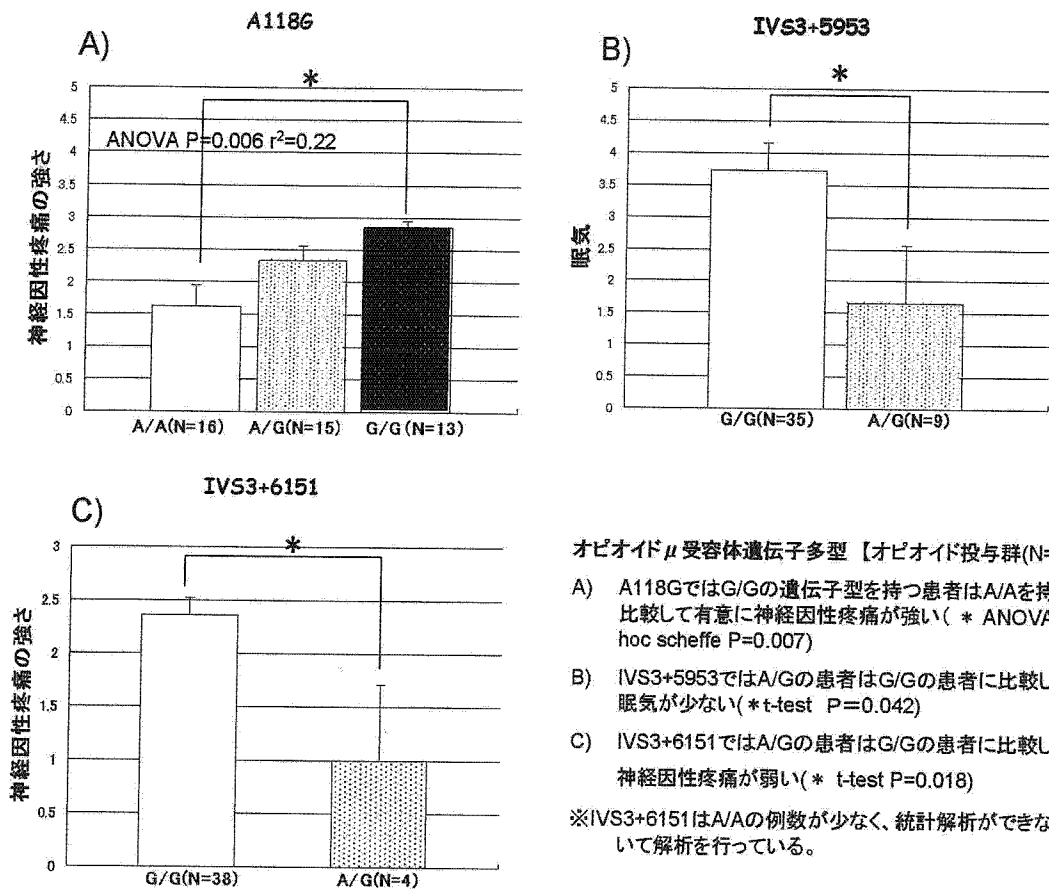


Figure 1

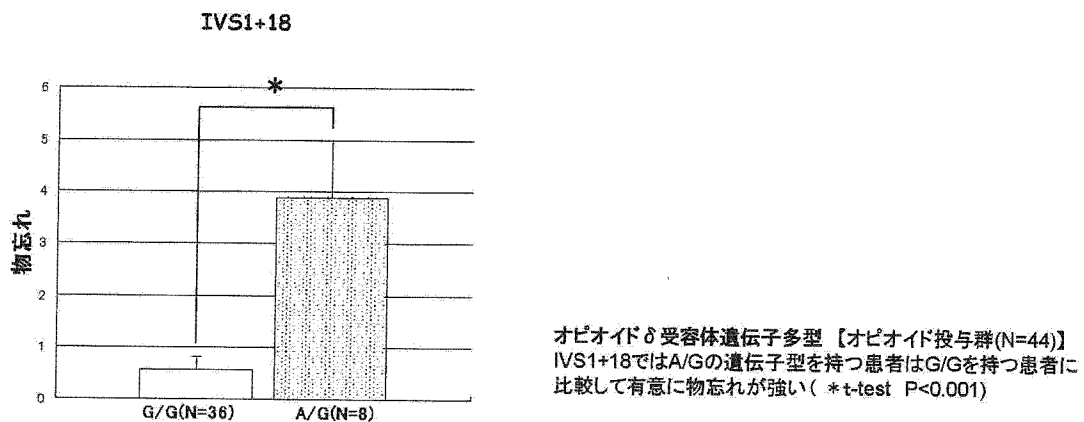
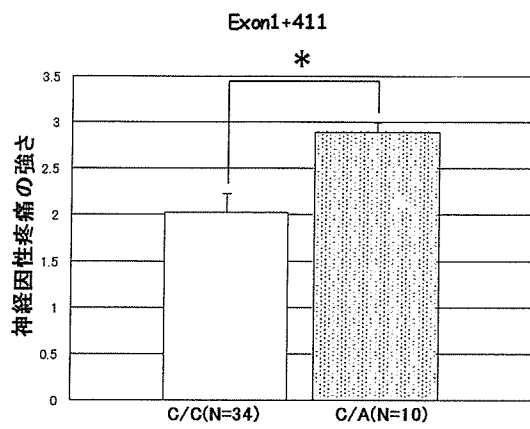


Figure 2



オピオイド  $\mu$  受容体遺伝子多型 【オピオイド投与群(N=44)】  
 Exon1+411ではA/Cの遺伝子型を持つ患者はC/Cを持つ患者  
 に比較して有意に神経因性疼痛が強い (\* t-test P=0.023)

Figure 3



## 遺伝子多型が開腹術後の疼痛治療に及ぼす影響に関する後ろ向き研究

分担研究者： 長島誠（東邦大学医療センター佐倉病院・外科）

研究協力者： 杉下雄為、瓜田祐、吉田豊、田中宏、二本柳康博、小出一樹、大城充、若林巳代次  
加藤良二、山口宗之（東邦大学医療センター佐倉病院・外科）

甲田賢一郎、芝間さやか、原田雅樹、菅野敬之、佐藤泰雄、井手康雄、田上恵  
（東邦大学医療センター佐倉病院・麻酔科）

大谷保和、池田和隆（財団法人東京都医学研究機構・東京都精神医学総合研究所  
分子精神医学研究チーム）

---

### [研究要旨]

本研究は、ミューオピオイド受容体、GIRK チャンネル、CYP2D6 等、鎮痛に関連する遺伝子群の多型を解析し、オピオイドの鎮痛効果、副作用出現と遺伝子多型との相関を明らかにすることを目的としている。遺伝子多型の解析からオピオイドの鎮痛効果、副作用の出現を予測できれば、個々人に合った適切なテーラーメイド疼痛治療、緩和医療が可能となると考えられる。

---

### A. 研究目的

癌の進行に伴う癌性疼痛は激烈で、患者の QOL を低下させ、肉体的・精神的苦痛をもたらす。モルヒネやフェンタニルなどの強オピオイドは強い鎮痛効果を発揮し、術後や癌性の疼痛に対して用いられている。しかし、日本においては患者 1 人あたりのモルヒネ使用量が、欧米諸国の 5 分の 1 から 10 分の 1 にすぎず、まだまだ適切・有効な疼痛・緩和医療が実現していないのが現状である。さらに、オピオイドの鎮痛効果の発揮や副作用の発現には、個人差が大きく、鎮痛効果を発揮し始める最低有効血中濃度は個人間で 4 倍の開きがあることが指摘されている。したがって、一律の鎮痛薬投与を行えば、鎮痛不足に陥ったり、逆に過剰投与から副作用に悩まされる症例が出現するため、個々の

患者に対して適切で有効な投与量を設定することは、早急に臨床現場で解決されなければならない課題である。マウスにおいてもヒトにおいても、鎮痛に関連する遺伝子群において遺伝子多型が存在することが報告されており、マウスにおいてはその遺伝子型とオピオイドの鎮痛効果の間に一定の相関が認められている。ヒトにおいても、同様の相関を明らかにすることができれば、投与前の遺伝子型の解析からオピオイドの鎮痛効果を予測でき、薬物感受性の個人差に応じた適切な鎮痛薬処方が可能になると考えられる。本研究においては、外科開腹術後の疼痛の強さあるいはオピオイドの必要量と、患者の遺伝子型との相関性を検討し、テーラーメイド疼痛治療への道を拓くことを目的とする。

なお、本研究の実施にあたっては、科学技術

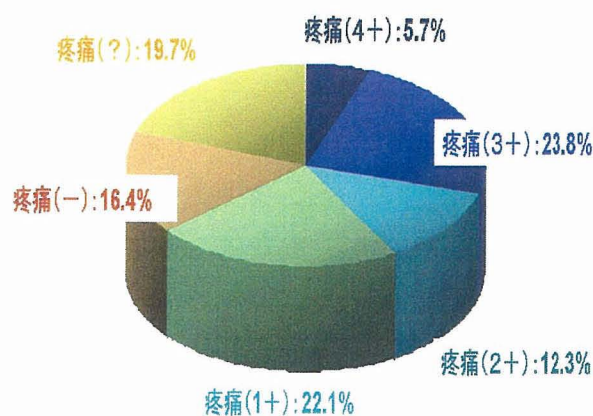
会議生命倫理委員会の「ヒトゲノム研究に関する基本原則」、厚生労働・文部科学・経済産業省合同の「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。

## B. 研究方法

東邦大学医療センター佐倉病院において外科開腹術を受け、術後にオピオイドを用いた持続硬膜外麻酔によって疼痛管理を行った患者の中で、研究協力に同意したものを対象とし、後ろ向き研究を行っている。硬膜外麻酔は、上腹部正中切開の場合は Th8/9、下腹部正中切開の場合は Th10/11 からカテーテルを挿入し頭側に 5-6cm 進めて留置している。硬膜外腔からクエン酸フェンタニルと塩酸ロピバカインを持続投与することによって鎮痛を行っている。十分な鎮痛が得られない場合は、適宜、補助鎮痛薬を投与し対応している。まず、各患者に研究への協力の可能性を打診する。研究に協力する意志のある患者のみが、本人の自由意思に基づいて研究協力の意志、住所、氏名の 3 情報を提供する。研究協力の意志を伝えた患者には、研究の趣旨説明を行い、自由意思によって研究協力に文書同意したものを被験者とする。被験者は、口腔粘膜あるいは血液によって、遺伝子解析用の試料を提供する。個人情報管理者が連結可能匿名化した上で、試料からゲノム DNA の精製を行う。匿名化されたゲノム DNA サンプルを用いて、遺伝子型の解析を行い厳重に保管する。ミューオピオイド受容体遺伝子の多型を解析、その他、GIRK チャンネル等、鎮痛に関わる重要な遺伝子についても解析する。しかる後に、年齢、性別、体格、手術術式、硬膜外モルヒネの使用有無、術後 24 時間の補助鎮痛薬必要量あるいは回数、術後痛の強さの指標、および硬膜外モルヒネの副作用などの診療情報を収集し、遺伝子解析結果と対応させる。その上で、遺伝子型と診療情報との相関関係を統計学的に解析する。

## C. 研究結果

約 100 例のサンプルを収集し、ゲノム DNA の精製、鎮痛関連遺伝子群の遺伝子多型の解析が終了した。遺伝子解析結果と様々な診療情報に対応させ、相関関係の統計学的な解析を行っている。その結果、オピオイドの鎮痛効果と相関するミューオピオイド受容体遺伝子多型の存在が示唆されている。



術後硬膜外オピオイドによる鎮痛効果の相違

## D. 考察

本研究の遂行により、個々人におけるモルヒネ作用強度を遺伝子多型を解析することによって迅速かつ効率的に予測する方法が見出され、テーラーメイド疼痛・緩和治療法の実現に向けて道が開かれることが期待される。具体的には、モルヒネ作用強度予測用遺伝子キットの開発準備が整うと考えられる。

## E. 結論

解析を継続し、論文執筆の準備を行う。腹腔鏡下胆嚢摘出術に対する前向き研究を実施していく。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Qiang Du, Kyung Soo Park, Zhong Guo, Peijin He, Nagashima M, Lifang Shao, Sahai R, David A. Geller, S. Perwez Hussain.: Regulation of human nitric oxide synthase 2 expression by Wnt  $\beta$ -catenin signaling. **Cancer Research** 66: 7024-7031, 2006.
  2. Nagashima M, Katoh R, Sato Y, Tagami M, Kasai S, Ikeda K.: Is there genetic polymorphism evidence for individual human sensitivity to opiates?. **Current Pain and Headache Reports** 11:115-123, 2007.
  3. 長島誠, 加藤良二: 臨床検体を用いた癌悪性度診断-テーラーメイド医療の実現に向けて. **東邦医学会雑誌** 53:221-226, 2006.
  4. 小出一樹, 加藤良二, 吉田豊, 田中宏, 杉下雄為, 二本柳康博, 長島誠, 大城充, 若林巳代次, 山口宗之: 成人大網リンパ管腫の1切除例. **日本消化器外科学会雑誌** 39: 1582-1585, 2006.
2. 学会発表
1. 長島誠, 杉下雄為, 大城充, 加藤良二: 肺腺癌手術症例の免疫組織学的検討. 第23回日本呼吸器外科学会総会, 東京 [2006/05/25-27].
  2. 長島誠, 杉下雄為, 黒田敏久, 川島辰男, 松澤康雄, 後藤東, 川島さやか, 吉川恭子, 加藤良二: 咯血のため緊急手術を施行し診断された肺放線菌症の1例. 第29回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, つくば [2006/06/08-09].
  3. 長島誠, 加藤良二, 隈元謙介: ハリス・カーティス ING ファミリー遺伝子の機能とがん細胞における異常の解析. 第65回日本癌学会学術総会, 横浜 [2006/09/28-30].
  4. 長島誠, 加藤良二, 瓜田祐, 吉田豊, 杉下雄為, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 山口宗之, 佐藤泰雄, 田上恵, 林田眞和, 大谷保和, 池田和隆: ミューオピオイド受容体遺伝子多型とオピオイドによる鎮痛効果個人差に関する検討. 第44回日本癌治療学会総会, 東京 [2006/10/18-20].
  5. 長島誠, 瓜田祐, 吉田豊, 森山彩子, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 山口宗之, 加藤良二: ミューオピオイド受容体遺伝子多型とオーダーメイド疼痛治療の開発. 第68回日本臨床外科学会総会(サージカルフォーラム(29)緩和医療4), 広島 [2006/11/09-11].
  6. 長島誠, 杉下雄為, 大城充, 瓜田祐, 吉田豊, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 若林巳代次, 朴英進, 山口宗之, 加藤良二: モルヒネ鎮痛効果と副作用発現に関するミューオピオイド受容体遺伝子多型の解析. 第47回日本肺癌学会総会, 京都 [2006/12/14-15].
  7. 亀田典章, 蛭田啓之, 陳怡如, 長島誠, 大城充, 加藤良二: 下行結腸に発生した紡錘形細胞肉腫と同部周囲に広がる高分化脂肪肉腫の合併. 第25回日本病理学会関東支部・千葉地区集会, 千葉 [2006/04/22].
  8. 杉下雄為, 長島誠, 大城充, 加藤良二: 肺扁平上皮癌手術症例の免疫組織学的検討. 第23回日本呼吸器外科学会総会, 東京 [2006/05/25-27].
  9. 大城充, 杉下雄為, 長島誠, 加藤良二: 当科における自然気胸の手術成績. 第23回日本呼吸器外科学会総会, 東京 [2006/05/25-27].
  10. 後藤東, 長島誠, 岡田倫明, 黒田敏久, 川島さやか, 吉川恭子, 田邊雅章, 西由美子, 松澤康雄, 川島辰男, 白井厚治, 加藤良二, 蛭田啓之, 亀田典章: ティッシュアレイを用いた免疫組織化学染色での非小細胞肺癌とCOX-2、VEGF-Cとの関連. 第46回日本呼吸器学会学術講演会, 東京 [2006/06/01-03].
  11. 吉川恭子, 川島辰男, 岡田倫明, 黒田敏久,

- 川島さやか, 田邊雅章, 後藤東, 松澤康雄, 長島誠, 加藤良二, 白井厚治: 小細胞肺癌における抗癌剤治療時のクレスチン併用によるストレス抑制効果の検討. 第 46 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京 [2006/06/01-03].
12. 杉下雄為, 長島誠, 後藤東, 松澤康雄, 川島辰男, 黒田敏久, 川島さやか, 吉川恭子, 加藤良二: 気管支動脈瘤からの出血と考えられる肺出血の 1 例. 第 29 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, つくば [2006/06/08-09].
13. 瓜田祐, 小出一樹, 吉田豊, 二本柳康博, 田中宏, 杉下雄為, 長島誠, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 蛭田啓之, 亀田典章, 山口宗之, 加藤良二: 多発大腸穿孔を伴うアメーバ赤痢の 1 治験例. 第 2 回千葉重症感染症研究会千葉, [2006/06/10].
14. 金田和豊, 後藤東, 岡田倫明, 黒田敏久, 吉川恭子, 川島さやか, 田辺雅章, 松澤康雄, 川島辰男, 長島誠, 加藤良二, 蛭田啓之, 亀田典章: 咯血を繰り返した肺放線菌症の一例. 第 170 回日本呼吸器学会関東地方会, 東京 [2006/07/15].
15. 大城充, 瓜田祐, 吉田豊, 保坂隆, 二本柳康博, 田中宏, 杉下雄為, 長島誠, 小出一樹, 若林巳代次, 加藤良二, 山口宗之: 胃腸吻合の経験. 第 6 回千葉肝胆膵外科フォーラム, 千葉 [2006/09/30].
16. 秋葉靖, 長島誠, 杉下雄為, 森山彩子, 瓜田祐, 吉田豊, 田中宏, 二本柳康博, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 山口宗之, 加藤良二: ゴム手袋による消化管穿孔の 1 例. 第 50 回千葉県外科医会, 千葉 [2006/10/07].
17. 大城充, 瓜田祐, 森山彩子, 吉田豊, 二本柳康博, 杉下雄為, 田中宏, 長島誠, 小出一樹, 若林巳代次, 朴英進, 加藤良二, 山口宗之: オキサリプラチン使用時の末梢神経障害による疼痛に対してのオキシコンチンの有効性. 第 44 回日本癌治療学会総会, 東京 [2006/10/18-20].
18. 二本柳康博, 長島誠, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 加藤良二, 山口宗之: 進行乳癌に対し capecitabine が著効した 1 例. 第 44 回日本癌治療学会総会, 東京 [2006/10/18-20].
19. 朴英進, 二本柳康博, 瓜田祐, 吉田豊, 杉下雄為, 田中宏, 長島誠, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 加藤良二, 山口宗之: Real-time Tissue Elastography による乳房腫瘍のさらなる良悪性診断. 第 68 回日本臨床外科学会総会, 広島 [2006/11/09-11].
20. 大城充, 瓜田祐, 森山彩子, 吉田豊, 二本柳康博, 杉下雄為, 田中宏, 長島誠, 小出一樹, 若林巳代次, 朴英進, 蛭田啓之, 亀田典章, 加藤良二, 山口宗之: 直腸癌術後 5 年目に食道転移した一例. 第 68 回日本臨床外科学会総会, 広島 [2006/11/09-11].
21. 二本柳康博, 朴英進, 瓜田祐, 吉田豊, 田中宏, 杉下雄為, 長島誠, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 加藤良二, 山口宗之, 蛭田啓之, 亀田典章: 十二指腸壁内に転移をきたした乳癌 (浸潤性小葉癌) の 1 例. 第 68 回日本臨床外科学会総会, 広島 [2006/11/09-11].
22. 瓜田祐, 森山彩子, 吉田豊, 二本柳康博, 杉下雄為, 田中宏, 長島誠, 小出一樹, 大城充, 若林巳代次, 朴英進, 加藤良二, 山口宗之: 小腸出血を繰り返した血管性紫斑病の一例. 第 68 回日本臨床外科学会総会, 広島 [2006/11/09-11].
23. 吉田豊, 大城充, 瓜田祐, 森山彩子, 二本柳康博, 杉下雄為, 田中宏, 長島誠, 小出一樹, 若林巳代次, 朴英進, 蛭田啓之, 亀田典章, 加藤良二, 山口宗之: 粘膜下腫瘍の診断で胃内手術を施行した胃血管腫の一例. 第 68 回日本臨床外科学会総会, 広島 [2006/11/09-11].
24. 森山彩子, 長島誠, 杉下雄為, 瓜田祐, 吉田